KANN CYCLAMAT PHOTOTOXISCH WIRKEN ?

Sigrid Sailer

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0116

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm Schneider

KANN CYCLAMAT PHOTOTOXISCH WIRKEN ?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
SIGRID SAILER
aus Ulm

197o

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23 · Belgradstr. 11

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof.Dr. J.Hirschmann

1.Berichterstatter: Prof.Dr. H.Tronnier

2.Berichterstatter: Prof.Dr. W.Schneider

INHALTSVERZEICHNIS

A. Die Cyclamate; Themenstellung 1

1) Entdeckung, Arten 1
2) Aufgaben 2
3) Eigenschaften 2
4) Ausscheidung, Verteilung im Organismus 2
5) Nebenwirkungen 2
6) Anlaß zur Wahl des Themas 4

B. Die wichtigsten Grundlagen zum Verständnis der Experimente 5

I. Das Licht 5
II. Die Haut und ihre Reaktion auf UV-Strahlen 5
1) Allgemeines 5
2) Die Lichtentzündung der Haut 6
3) Lichtempfindlichkeit 7
4) Künstliche Strahlungsquellen 7
5) Erythembestimmung 8
6) Pathologische Lichtreaktionen 9

C. Durchführung der Versuche 12

I. Spektralphotometrische Untersuchungen von Cyclamat 12
II. Lokale Anwendung von Cyclamat 14
1) Bestimmung der Erythemempfindlichkeit bei UV-B-Bestrahlung 14
2) Bestimmung des Erythemverlaufs bei UV-B-Bestrahlung 17
3) Bestimmung der Erythemreaktion bei UV-A-Bestrahlung 18
4) Photopatch-Test 2o
III. Phototest vor und nach oraler Gabe von Cyclamat 2o
a) Ermittlung der Erythemschwelle 21
b) Bestimmung der Erythemreaktion im UV-A 21

c) Vergleich der Reaktion von lebergesunden und leberkranken Versuchspersonen 23

- bei der Ermittlung der Erythemschwelle (IIIa) 24
- bei der Bestimmung der Erythemreaktion im UV-A (IIIb) 25
- bei spektralphotometrischen Untersuchungen Urin, Blutplasma und Inhalt von Epidermisblasen (c) 26

D. Zusammenfassung 31

E. Literaturverzeichnis 33

A. D I E C Y C L A M A T E ;
T H E M E N S T E L L U N G

1) ENTDECKUNG, ARTEN

Die Verwendung von künstlichen Süßstoffen als Zuckerersatz begann im Jahr 1879 mit der Entdeckung des Saccharin durch Fahlberg (USA)(BUNGARD [9a]). Erst im Jahr 1937 entdeckte Sveda (USA) die Süßkraft der Cyclamate (AUDRIETH, SVEDA [1]), deren Stammsubstanz das Cyclohexylamin ist.
In den USA sind die Cyclamate seit 195o und in der Bundesrepublik seit 1963 zugelassen.
Die heute gebräuchlichen Cyclamate sind: Calciumcyclamat, Natriumcyclamat, Cyclohexylsulfaminsäure. Im Handel sind gegenwärtig sowohl reines Cyclamat - in der Bundesrepublik meist Natriumcyclamat - als auch Mischungen von Cyclamat und Saccharin (1o:1).
Die im 3. Kapitel beschriebenen Versuche wurden mit Natriumcyclamat durchgeführt (im folgenden nur Cyclamat genannt).

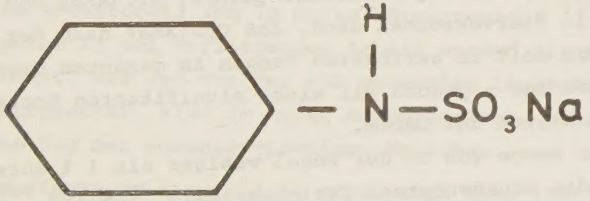

Abb. 1: Natriumcyclohexylsulfamat (Natriumcyclamat)

Die chemischen Formeln der anderen gebräuchlichen Cyclamate sind bei BUNGARD [9b] nachgewiesen.

2) AUFGABEN

Ursprünglich wurden die künstlichen Süßstoffe - zunächst nur Saccharin - hauptsächlich als Ersatz für fehlenden oder zu teuren Zucker verwendet. Seit etwa 1950 dienen sie anderen Zwecken, nämlich als Zuckerersatz für Diabetiker und vor allem als Mittel gegen die in der Wohlstandsgesellschaft rapid ansteigende Fettleibigkeit.

3) EIGENSCHAFTEN

Zur Erfüllung dieser Zwecke ist Cyclamat (wie auch Saccharin) gut geeignet: Es ist ohne Einfluß auf den Blutzuckerspiegel und kalorien- und kohlenhydratfrei (BUNGARD [9a]). Cyclamat hat in den 20 Jahren, in denen es im Handel ist, eine starke Verbreitung gefunden. Der wichtigste Grund hierfür ist: In der üblichen Konzentration kann man es im Geschmack von Zucker nicht unterscheiden (ZÖLLNER und SCHNELLE [56]). Die relative Süßkraft von Cyclamat ist ca 30mal stärker als die des Rohrzuckers (BUNGARD [9a,b]; ZÖLLNER und SCHNELLE [56]).

4) AUSSCHEIDUNG, VERTEILUNG IM ORGANISMUS

Fast das gesamte dem Organismus - gleichgültig, ob oral oder intraperitoneal - zugeführte Cyclamat wird nach einigen Stunden, spätestens nach wenigen Tagen, unverändert in Harn und Faeces ausgeschieden. TAYLOR, RICHARDS und DAVIN [48] wiesen in Tierversuchen nach, daß Cyclamat nach der Aufnahme für kurze Zeit in geringsten Mengen im gesamten Organismus vorhanden ist - jedoch mit einer signifikanten Konzentration in Nieren und Leber.

In einer Menge von in der Regel weniger als 1 % entsteht wieder die Grundsubstanz Cyclohexylamin (BUNGARD [9c]; LEAHY,WAKEFIELD und TAYLOR [29]). Dieser Substanz wird eine - wenn auch geringe - Toxizität nachgesagt [14]. Cyclohexylamin wird als Ursache etwaiger Nebenwirkungen des Cyclamats vermutet [34].

5) NEBENWIRKUNGEN

Bis heute wurde keine schädigende Nebenwirkung des in normalen Mengen genommenen Cyclamats festgestellt. (Der Normalbedarf für den Menschen beträgt selbst bei ausschließlicher Verwendung von Cyclamat ca 15 - 25, allerhöchstens ca 35 mg pro kg Körpergewicht; das sind bei einem Menschen mit 7o kg Körpergewicht also höchstens 2,5 g pro Tag): Selbst bei ziemlich hohen, längere Zeit hindurch verabreichten Cyclamatdosen (ca 7o mg pro kg Körpergewicht) war auch bei Menschen keine nachteilige Reaktion zu verzeichnen. Lediglich Masse und Feuchtigkeitsgehalt des Stuhls wuchsen erheblich (SCHOENBERGER u.a. [42]). Sogar bei Versuchen mit Leber-und Nierenkranken änderte sich an diesem Befund nichts (ZÖLLNER und SCHNELLE [56]). Lediglich bei extremen, über längere Zeit hinweg gegebenen Überdosen (ca 4ooo mg/kg Körpergewicht und mehr) zeigten sich - in Tierversuchen - Nebenerscheinungen wie Diarrhoe und Wachstumsverzögerungen (BUNGARD [9c]; ZÖLLNER und SCHNELLE [56]; RICHARDS u.a. [36]). Berichte über weitere, nicht sicher nachgewiesene Nebenwirkungen geben BUNGARD [9c], ZÖLLNER und SCHNELLE [56] und der Bericht in "Referomed" [34 b]. Deshalb empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1968, eine tägliche Menge von 5o mg/kg Körpergewicht nicht zu überschreiten [23], [9d], die oberste Gesundheitsbehörde der USA nannte im Dezember 1968 eine Höchstdosis von 7o mg/kg Körpergewicht [13]. - Die Versuche in der vorliegenden Arbeit wurden mit Mengen durchgeführt, die der von der WHO genannten täglichen Höchstdosis entsprechen, also 5o mg/kg Körpergewicht, d.h. ca 3,5 g pro Tag bei normalgewichtigen Menschen. -

Eine überraschende Entwicklung ergab sich Ende 1969; Wegen des - freilich höchst geringfügigen - Verdachts einer krebserzeugenden Wirkung wurde die Verwendung von Cyclamat zunächst eingeschränkt [34],[46]. Die Beschränkungen wurden in der Bundesrepublik aber weitgehend wieder aufgehoben [47].

insbesondere deshalb, weil bei einem Symposion über Süßstoffe der Verdacht einer krebsauslösenden Wirkung des Cyclamats bei normalen Dosen als höchst unwahrscheinlich bezeichnet worden ist [34].

6) ANLASS ZUR WAHL DES THEMAS

Die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gaben zwei in den Jahren 1966 und 1967 erschienene Aufsätze von KOBORI und ARAKI (Japan) [26] und von LAMBERG (USA) [27].
Sie berichten von einer pathologischen Reaktion der menschlichen Haut im ultravioletten Licht, die bei Menschen auftreten kann, die künstliche Süßstoffe aus der Caclamat-Gruppe einnehmen.
LAMBERG hatte eine Patientin in Behandlung, die zur Bekämpfung ihrer Fettleibigkeit nur cyclamatgesüßte Getränke zu sich nahm. Bei dieser Patientin traten an allen dem Sonnenlich ausgesetzten Hautstellen Erytheme und sogar Papeln und Blasen auf. Lamberg entdeckte bei Bestrahlungsversuchen mit einer Xenon-Lampe, daß sich die pathologischen Hauterscheinungen nur dann zeigten, wenn die Frau zuvor Cyclamat eingenommen hatte.
KOBORI und ARAKI nahmen zweierlei Versuche vor: Zum einen bestrichen sie die Haut der Versuchspersonen mit Cyclamat-Lösung und bestrahlten die behandelten Flächen mit UV-Licht. Zum andern ließen sie die Versuchspersonen Cyclamat einnehmen und bestrahlten dann die Haut. In 12 Fällen reagierten die Versuchspersonen nach der Bestrahlung mit Entzündungen der Haut. Daß es sich um Lichtentzündungen auf Grund der Cyclamatauftragung und -einnahme handelte, bewiesen Kontrollversuche. -

Zweck der vorliegenden Arbeit ist es zu prüfen, ob Cyclamat phototoxisch wirken kann. Dazu wurde zunächst das Absorptionsspektrum unbestrahlter und bestrahlter Cyclamat-Lösungen gemessen. Zum andern wurde die Reaktion der menschlichen Haut im UV-Licht nach lokaler und oraler Anwendung von Cyclamat untersucht.

B. DIE WICHTIGSTEN GRUNDLAGEN ZUM VERSTÄNDNIS DER EXPERIMENTE

I. DAS LICHT

1) Das Licht ist ein Teil des elektromagnetischen Spektrums. Es erstreckt sich von der Wellenlänge o,2 - 1ooμ und wird unterteilt in ultraviolettes Licht (UV) (2oo - 4oo mμ), sichtbares Licht (4oo - 76o mμ) und infrarotes Licht (76o mμ - 1ooμ). (1 mμ = 1 Nanometer (nm)).
Der ultraviolette Bereich wird von COBLENTZ [12] - nach biologischen Gesichtspunkten - nochmals unterteilt in

UV - C	2oo - 28o nm
UV - B	28o - 315 nm
UV - A	315 - 4oo nm

2) Das auf einen Körper auftreffende Licht wird entsprechend seiner Wellenlänge und der Eigenschaft des Körpers zum Teil reflektiert, gestreut oder absorbiert. Die aufgenommene Lichtenergie ist die Voraussetzung für die biologische Wirkung des Lichts, z.B. UV - Erythem; das nicht absorbierte, durch die Materie durchgelassene Licht hat keine Wirkung (Gesetz von GROTTHUS).
Für das Verständnis der biologischen Wirkung des Lichts genügt es nicht, die Lichtstrahlung nur als Wellenvorgang zu betrachten, sondern es muß auch die Zusammensetzung des Lichts aus einzelnen Energiebeträgen, sog. Lichtquanten (=Photonen) berücksichtigt werden. Die Quantenenergie des UV verursacht die Anregung der Atome, wobei Elektronen von einer äußeren Schale auf eine innere und somit ein höheres Energieniveau gehoben werden. Dadurch werden die den biologischen UV-Wirkungen zugrunde liegenden photochemischen Reaktionen ausgelöst (KIMMIG und WISKEMANN [25] S.1o21).

II. DIE HAUT UND IHRE REAKTION AUF UV - STRAHLEN

1) ALLGEMEINES

Trifft UV-Licht auf die Haut, wird es in den verschiedenen Schichten unterschiedlich absorbiert, gestreut und reflektiert. Reflexion, Absorption und Streuung sind Wellenlängen-

abhängig. Die Reflexion kann direkt gemessen werden. Welcher Teil des nichtreflektierten Lichts absorbiert wird, ist nicht eindeutig feststellbar, weil die Streuung schwer meßbar ist. Man kann nur sagen: Je mehr Licht reflektiert wird, desto weniger wird absorbiert. Die Reflexionskurve ist also ein Anhaltspunkt für die Größenordnung der absorbierten Lichtmenge (ROTTIER [37]).
BODE [5], BÜTTNER [7] u.a. führten Reflexionsmessungen an der menschlichen Haut durch. Im Bereich unter 3oo nm wird nur wenig Licht reflektiert (ca 5 %), d.h. der größte Teil des Lichts wird absorbiert, und zwar schon im Stratum corneum. Zwischen 3oo und 4oo nm dringt das Licht bis zur untersten Epidermisschicht vor und wird dort größtenteils vom Pigment absorbiert. Licht von noch längerer Wellenlänge erreicht die Kapillaren des Papillarkörpers oder die noch tiefer gelegenen Blutgefäße.
Aus dieser unterschiedlichen Filterwirkung der Hautschichten für UV-Strahlen ergeben sich verschiedenartige Lichtreaktionen der Haut.

2) DIE LICHTENTZÜNDUNG DER HAUT

Die wichtigste Reaktion der absorbierten UV-Strahlen ist das Erythem. Stärke und zeitlicher Verlauf des Erythems äußern sich je nach eingestrahlter Dosis und vor allem je nach Wellenlänge des zur Bestrahlung verwendeten UV-Lichts in verschiedenen Graden. Außer zu einer vermehrten Blutfülle (rosafarbenes Erythem) kann es zu Ödem, Blutaustritt aus den Kapillaren, zur Abstoßung der Hornschicht und Blasenbildung kommen (vgl.im einzelnen die Einteilung der Lichtentzündung nach SAIDMAN [39]).
Bis zum Auftreten des Erythems vergehen - sofern eine bestimmte Schwellendosis überschritten ist - nach UV-B-Bestrahlung etwa 1 - 3 Stunden (Latenzzeit). Das Intensitätsmaximum wird nach 6 - 9 Stunden erreicht; das Erythem bleibt je nach Strahlendosis mehrere Tage bis mehrere Wochen bestehen (KIMMIG und WISKEMANN [25] S.1o45; HAUSSER,K.W. [18]; TRONNIER und SCHNEIDER [53] S.341; TRONNIER [49]). UV-B verursacht intensivere Erytheme

als UV-A (SEITZ [44]; BACHEM [2]). Die mittlere Erythemwirksamkeitskurve, geprägt von der Filterwirkung der Hornschicht, hat ihr Maximum um 3oo nm.
UV-A besitzt nur eine geringe Erythemwirksamkeit. Soll es durch UV-A zur Erythembildung kommen, wird die 5oo - looofache Dosis derjenigen benötigt, die zum UV-B-Erythem führt (K.W.HAUSSER und VAHLE [19]; BACHEM [2]; TRONNIER [5o]). Ein durch UV-A erzeugtes Erythem tritt unmittelbar (ohne Latenzzeit) nach der Bestrahlung auf, erreicht nach 2 Stunden sein Maximum und klingt innerhalb eines Tages wieder ab. Mit hohen UV-A-Dosen wurden auch länger anhaltende Erytheme nachgewiesen (Langen [28]).

Dementsprechend wurden bei den unten beschriebenen Versuchen mit UV-B und UV-A die Bestrahlungszeiten und das Intervall bis zum Ablesen des Erythems gewählt.

3) LICHTEMPFINDLICHKEIT

Die Lichtempfindlichkeit der Haut ist nicht bei jedem Menschen konstant, sondern sie hängt außer von der spektralen Zusammensetzung des Lichts auch vom Konstitutionstyp, Alter, Geschlecht, der vegetativen Reaktionslage (SCHNEIDER und DIEZEL [41]; SCHÖNICKE [43]) und von Umweltseinflüssen (z.B. Jahreszeit) ab.
Als Teststellen für die Messung der Lichtempfindlichkeit am menschlichen Körper werden Rücken, Unterarminnenseiten und Oberschenkel bevorzugt. Es ist wichtig, den Testort anzugeben, weil sich regionäre Unterschiede in der Lichtempfindlichkeit finden. Die Erythembereitschaft hängt - außer von der Dicke und dem Zustand der Hornschicht (TRONNIER [51]) - von der Zahl und dem Zustand der Gefäße an der Teststelle ab; diese Anzahl ist regional und konstitutionell unterschiedlich, ebenso wie ihre neurohumorale Steuerung (HEGEMANN [2o]). Dadurch lassen sich die erheblichen Schwankungen erklären, die im Rahmen von Erythemversuchen auftreten. Messungen der Lichtempfindlichkeit dürfen deshalb nur nach der relativen Verstärkung oder Verringerung des Erythems (relative Lichtempfindlichkeit) bei den einzelnen Versuchspersonen erfolgen, nicht in absoluten Werten.

4) KÜNSTLICHE STRAHLUNGSQUELLEN

Die Versuche im Zusammenhang mit der Lichtempfindlichkeit der Haut werden heute zumeist mit Quecksilber-Hochdrucklampen vorgenommen:

a) Ultra-Vitalux-Lampe, die zur Bestimmung der Erythemschwelle dient. Bei ihr wird der UV-C-Anteil aus dem normalen Quecksilberspektrum abgefiltert; deshalb sollen die Anfangsreaktionen stärker ausgeprägt sein und der erythemwirksame UV-B-Anteil noch gut zur Wirkung kommen (MEYER und SEITZ [33]; TRONNIER und SCHNEIDER [53] S. 382).

b) Kromayerlampe, beschrieben von MEYER und SEITZ [33], die zur Kontaktbestrahlung benützt wird. Durch verschiedene Filtervorsätze kann zwischen UV-B (WG 5) und UV-A (WG 3) gewählt werden (TRONNIER und SCHNEIDER [53] S.386).

5) ERYTHEMBESTIMMUNG

Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung der Strahlenreaktion.

a) Messung der Hauttemperaturerhöhung. Mit diesem Verfahren kann ein Erythem schlecht beurteilt werden, da die Hauttemperatur nur wenig ansteigt (LANGEN [28]; LUBOLDT [31]) und zum Teil infolge erhöhter Wärmeabgabe der erweiterten Gefäße absinken kann (LIPROSS [30]).

b) Messung der Hautfarbenänderung, d.h. Bestimmung des Erythemgrades oder der Erythemschwelle. Das Verfahren, den Erythemgrad photometrisch zu messen, wurde von BODE [4),5)] wissenschaftlich begründet. Zur Messung der Hautfarbe können einfache, aus Lichtquelle, Grünfilter und Strahlungsempfänger (Photoelement oder -zelle) bestehende Geräte verwendet werden, wie sie von BÜTTNER [8], HENSCHKE und SCHULZE [21], FRANK, RAPP und BERGMANN [16] angegeben sind.
In den folgenden Versuchen wurde ein nach diesem Prinzip gebautes Hautfarbenmeßgerät verwendet, das dem von TRONNIER und HOPPE-SEYLER [52] beschriebenen Femia-Gerät angeschlossen war. Mit diesem Gerät wurde die Reflexion der Haut gemessen.

Die reflektierten Strahlen wurden photoelektrisch registriert. Zum Vergleich erfolgte die Eichung der Reflexion auf einen Weiß-Standard (Reflexion von Barytweiß = loo %), so daß die Ablesung direkt in Prozent der Reflexion erfolgen konnte. Je stärker die Haut gerötet war, desto niedrigere Reflexionswerte ergaben sich.

Die Erythemreaktion kann statt durch Messung des Erythemgrades auch durch Bestimmung der Erythemschwelle erfaßt werden. Als Erythemschwelle bezeichnet man "die schwächste, gerade noch scharf gegen die unbehandelte Umgebung sich absetzende Hautrötung, die sich bei diffusem Tageslicht und senkrechter Betrachtung nach 7 oder 24 Stunden ablesen läßt" (Definition nach WUCHERPFENNIG [55]).
Die Versuche zur Erythemschwellenbestimmung werden in der Praxis meist - und wurden auch in der vorliegenden Arbeit - mit der automatischen Sektorentreppe nach WUCHERPFENNIG [54] (modifiziert) vorgenommen (SAIDMAN [38]; HENSCHKE und SCHULZE [21]). Sie arbeitet mit einer rotierenden Blende, die bewirkt, daß mehrere, mit unterschiedlicher Dosis bestrahlte Hautfelder entstehen. Durch Ablesen läßt sich ermitteln, bei welcher Dosis das Schwellenerythem entsteht. Dieses Verfahren hat den Vorteil der Einfachheit, gibt aber keine exakten Werte, weil das Schwellenerythem rein subjektiv - mit dem bloßen Auge des Beobachters - bestimmt wird.

6) PATHOLOGISCHE LICHTREAKTIONEN

Die Kenntnisse der pathologischen Lichtreaktionen der Haut haben sich in den letzten Jahren wesentlich erweitert. Fragen zur Ätiologie sind jedoch häufig noch ungelöst.

Zur Übersicht sei hier eine Tabelle zur Einteilung der Lichtreaktionen nach SCHNEIDER [4o] gegeben:

Reaktion	Ursache	UV-Bereich	Beispiele
1.Phototraumatisch	UV-Überdosierung	UV-B	Dermatitis solaris
2.Photodynamisch	Photosensibilisierung(extern u.intern)	UV-A und UV-B	
a)phototoxisch	z.B. Teer, Furocumarine	meist UV-A	Teer-Lichtdermatitis
b)photoallergisch	PAS, PAB, Sulfanilamid	UV-A und UV-B	(ekzemat.) Lichtexanthem
c)photobiotropisch	zusätzliche Noxen	UV-B	Lupus erythematodes
3.Photoanaphylaktisch	idiopathisch	UV und sichtbares Licht	Licht-Urticaria (Porphyrien)

Tab. 1: Photoreaktionen der menschlichen Haut

Bei der phototraumatischen Reaktion handelt es sich um eine Überdosierung von mittelwelligem UV-Licht.
Zur Erzielung einer photodynamischen Wirkung genügt nicht die bloße Einstrahlung von Licht. Es bedarf vielmehr einer zusätzlichen Noxe. Für die vorliegende Arbeit interessiert vor allem die Unterteilung der photodynamischen Wirkung in die phototoxische und photoallergische (nach BURCKHARDT [1o]; McGRAE und PERRY [32]).
Von einer phototoxischen Reaktion spricht man, wenn ein normalerweise inaktives, längerwelliges Licht (meist UV-A) eine photodynamisch wirksame Verbindung aktiviert und infolgedessen Hautveränderungen hervorruft, die sich klinisch nicht von phototraumatischen Reaktionen unterscheiden. Phototoxisch wirksame Verbindungen sind Licht absorbierende Stoffe, die ihr Absorptionsmaximum im längerwelligen UV oder im

sichtbaren Licht haben, z.B. Teer, Furocumarine (3o5 nm), Porphyrine (4o5 nm) (vgl. die Tabelle bei IPPEN [22] S.546). Hierunter fallen evtl. Stoffwechselprodukte des Cyclamats. Phototoxische Reaktionen sind obligat toxische Reaktionen, die an jeder menschlichen Haut durch Zusammenwirkung einer genügenden Menge langwelligen Lichts und des Sensibilisators entstehen (STÜTTGEN und IPPEN [45] S.113).
Um eine phototoxische Reaktion zu erzielen, belichtet man mit einer UV-A-reichen Lichtquelle ein Hautareal, das mit einer für phototoxisch gehaltenen Substanz in Kontakt gebracht wurde. Die Latenzzeit ist nicht länger als bei der physiologischen Lichtreaktion, also nur wenige Stunden (STÜTTGEN und IPPEN [45] S.113).

Zur Auslösung einer photoallergischen Reaktion ist zunächst eine Sensibilisierung erforderlich, die nicht bei jedem Menschen eintritt. Sowohl UV-A wie UV-B sind - sofern eine Sensibilisierung eingetreten ist - in der Lage, Photoallergien auszulösen. Praktische Bedeutung zur Klärung und Sicherung der Diagnose hat die belichtete Läppchenprobe (Photopatchtest) nach BURCKHARDT [11].
Eine Übersicht über"Photosensitizer", d.h. photodynamisch wirksame Stoffe, gibt FOWLKS [15].

Bei den photobiotropischen Reaktionen stellt das Licht nur eine von mehreren, meist noch unbekannten Noxen dar.

Photoanaphylaktische Reaktionen treten bei den idiopathischen Lichtdermatosen auf, wie z.B. Lichturticaria und Porphyrien.

Um solche pathologischen Lichtreaktionen hervorzurufen, die erst durch Hinzutreten einer oder mehrerer Noxen auftreten, genügt schon eine Dosis, die normalerweise noch unter der Erythemschwelle liegt, oder ein abweichender Spektralbereich (BÜCKER und ILLIG [6]).

In den folgenden Experimenten soll untersucht werden, ob Cyclamat phototoxische Reaktionen hervorrufen kann.

C. DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

I. SPEKTRALPHOTOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN (Spektral - Photometer PMQ II)

Phototoxisch wirksame Substanzen haben, wie oben schon erwähnt, ihr Absorptionsmaximum im längerwelligen UV-Licht (STÜTTGEN und IPPEN [45] S.113).

a) Zur Ermittlung des Absorptionsmaximums von (Natrium-) Cyclamat wurden o,1-, 1- und 1o-prozentige Cyclamatlösungen (= in Frage kommende Konzentration des Süßstoffs in der Nahrung) (Lösungsmittel aqua dest.) im monochromatischen Licht von λ 28o bis 4oo nm untersucht. Es zeigte sich überraschenderweise im UV-A-Bereich (4oo - 325 nm) keine Extinktion. Von 325 bis 28o nm (UV-B) absorbierte die Lösung in nicht beachtenswerter Weise.

b) Anschließend wurden die o,1-, 1- und 1o- prozentigen Cyclamatlösungen 3 und 15 Minuten mit einer Xenon-Lampe LX 5o1 (UV-B und UV-A, 2o A) bestrahlt. Damit sollte geprüft werden, ob in vitro evtl. eine phototoxisch wirksame (Folge-) Substanz entsteht. Bei anschließender erneuter Messung im monochromatischen Licht ergab im UV-A keine der bestrahlten Lösungen eine Extinktion; im UV-B trat, wie unter a), nur eine geringe Extinktion auf.

Um die Absorptionskurve im Ganzen zu erfassen, wurde eine $1o^{-4}$-molare Cyclamatlösung (Lösungsmittel aqua dest.) in monochromatischem Licht von λ 4oo bis 19o nm untersucht. Das Ergebnis zeigt folgendes Schaubild:

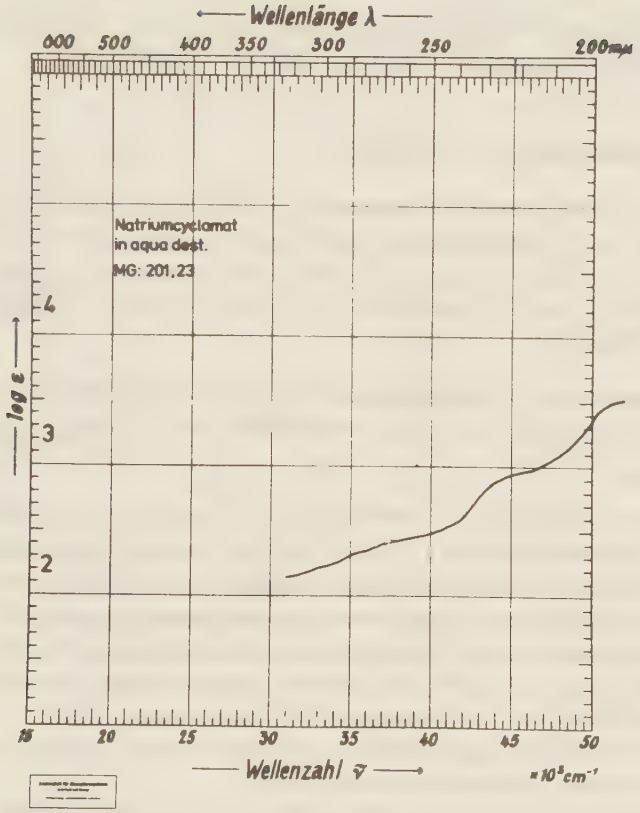

Abb. 2: Extinktionskurve von Natriumcyclamat im UV

Ergebnis: Aus Abb. 2 wird ersichtlich, daß Cyclamat im UV-B nur gering und hauptsächlich erst im UV-C absorbiert. Dies hat für die photodynamischen Reaktionen keine Bedeutung. Dadurch, daß im UV-A und UV-B so gut wie keine Absorption, d.h. keine Energieaufnahme stattfand, konnte auch durch die Bestrahlung der Lösung mit UV-B und UV-A keine photochemische Reaktion eintreten, d.h. keine photodynamisch wirksame (Folge-)Substanz entstehen. Folglich ist anzunehmen, daß die

von KOBORI/ARAKI [26] und LAMBERG [27] beschriebenen Reaktionen nicht phototoxischer, sondern eher photoallergischer Art waren. Für die photoallergische Wirkung ist eventuell ein Stoffwechselprodukt des Cyclamats verantwortlich.

II. LOKALE ANWENDUNG VON CYCLAMAT

In den ersten Bestrahlungsversuchen sollte untersucht werden, ob sich das UV-Erythem nach Auftragen von Cyclamat auf die Haut (in Form von Cyclamatlösungen) ändert. Von nun ab wurde stets mit 1- und 10-prozentigen Cyclamatlösungen (Lösungsmittel aqua dest.) gearbeitet.

1) BESTIMMUNG DER ERYTHEMEMPFINDLICHKEIT BEI UV-B-BESTRAHLUNG (nach Vorbehandlung mit den verschiedenen Cyclamatlösungen)

Methodik:

Einreiben der Bestrahlungsfelder (3 x 7 cm) mit den verschiedenen Cyclamatlösungen jeweils gleicher Menge und Einreibetechnik. Nach 6 Minuten Einwirkungszeit Bestrahlung mit der Ultra-Vitalux-Lampe (4 Minuten, senkrechter Lichteinfall, 30 cm Abstand) unter Verwendung der Wucherpfennig'schen Sektorentreppe. Ablesen der Erythemschwelle nach 24 Stunden und Vergleich mit der unbehandelten Kontrolle.
Die Lichttreppen wurden auf dem Rücken gesetzt. Anzahl der (hautgesunden) Versuchspersonen: 25.
Um den Einfluß der Schichtdicke zu erfassen, wurden einmal behandelte Meßfelder im Vergleich zu zweimal und dreimal im Abstand von jeweils 24 Stunden behandelten Meßfeldern untersucht.

Die folgende Tabelle zeigt die Versuchsergebnisse, gemessen in Prozent der Strahlenmenge, die zur Erreichung der Erythemschwelle nötig war.

Lösungen	Anwend.-zahl	Mittlerer Erythem-schwellenwert (in %)	Lichtschutzfak-tor (bezog.auf unbehand.Kon-trolle = 1)
Unbehand. Kontrolle	-	63,62	-
Na-Cyclamat 1 %-ig	1 x	7o,12	1, 1o
	2 x	75,76	1, 19
	3 x	77,o8	1, 21
Na-Cyclamat 1o %-ig	1 x	67,72	1, o6
	2 x	74,72	1, 17
	3 x	75,28	1, 18

Tab. 2: Prozentuale Änderung der Erythemempfindlichkeit nach Vorbehandlung der Haut mit den verschiedenen Cyclamatlösungen und Bestrahlung mit der Ultra-Vitalux-Lampe.
VP = 25

Ergebnis: Es fand sich gegenüber der unbehandelten Kontrolle keine Erniedrigung der Erythemschwelle, sondern eine geringere Erythemempfindlichkeit, also ein Lichtschutz (vgl. dazu KIMMIG und WISKEMANN 25) S.1o72) für beide Cyclamatlösungen, jedoch für die 1 %-ige in etwas stärkerem Maß.
Eine geringfügige Abhängigkeit von der Anwendungszahl, d.h. von der Schichtdicke, wurde festgestellt.

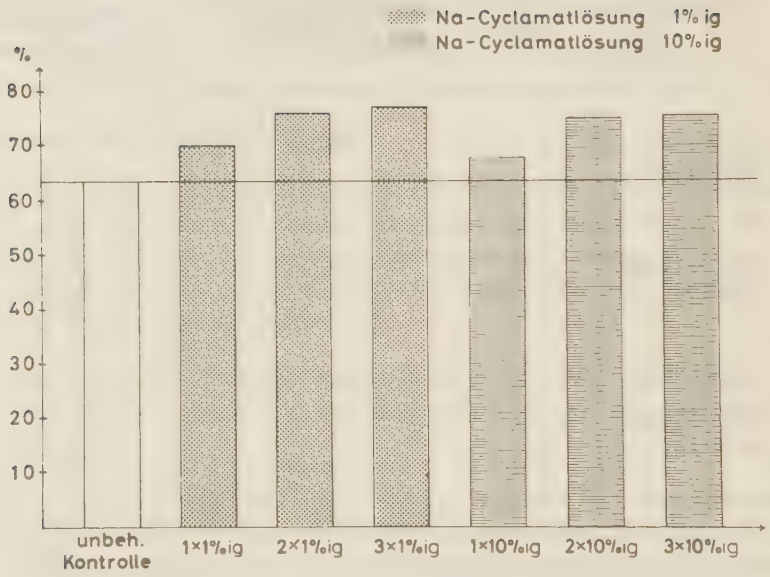

Abb.3: Graphische Darstellung der mittleren Erythemschwellenwerte aus Tabelle 2.

Die graphische Darstellung verdeutlicht die (geringe) Erhöhung der Erythemschwelle (=Lichtschutz) in Abhängigkeit von der Anwendungszahl an den vorbehandelten Stellen.

Da, wie oben gesagt, die Bestimmung der Erythemschwelle mit Hilfe der Wucherpfennig'schen Sektorentreppe ein ungenaues Verfahren ist, können aus den minimalen Abweichungen der Erythemschwellenwerte keine statistisch haltbaren Schlüsse gezogen werden; das gilt sowohl für die Unterschiede bei 1-, 2- und 3maliger Anwendung als auch für die Unterschiede zwischen der 1- und der 1o %-igen Cyclamatlösung.

Um zu genaueren Aussagen zu kommen, wurden mit den folgenden Untersuchungen die hier gefundenen Ergebnisse überprüft.

2) BESTIMMUNG DES ERYTHEMVERLAUFS BEI UV-B - BESTRAHLUNG

Methodik:

Einreiben der runden Bestrahlungsfelder (d= 4,6 cm) wie unter 1). Anschließend 2 Minuten Bestrahlung mit der durch WG 5, 2 mm, gefilterten Kromeyerlampe, unter direktem und drucklosem Aufsetzen auf die Haut. Messung des Erythemgrads über 8 Tage im Abstand von je 24 Stunden mit dem oben (S.6) genannten Hautfarbenmeßgerät in folgender Weise: Die Hautausgangsfarbe und die sich nach der Bestrahlung bildenden Erytheme wurden gemessen als Reflexionsminderung in Prozent (Vergleichswert des Weiß-Standards, Reflexion von Barytweiß = 100%). Die Erytheme wurden an der Oberschenkelstreckseite wechselnd von proximal nach distal gesetzt.
Anzahl der VP: 15

Die folgende Abbildung der Mittelwertkurven zeigt die Versuchsergebnisse:

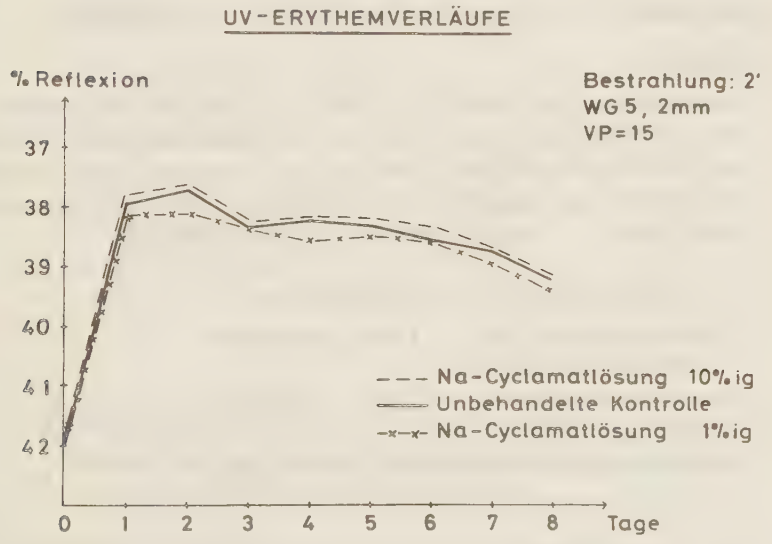

Abb.4: Mittlere Erythemverläufe nach Vorbehandlung der Haut (Oberschenkel) mit den verschiedenen Cyclamatlösungen; VP = 15.

Ergebnis:

Es fand sich im Gegensatz zur vorherigen Untersuchung (II, 1) keine Lichtschutzwirkung für die 1o-prozentige Cyclamatlösung und nur eine minimale Lichtschutzwirkung für die 1-prozentige. Für letztere besteht eine geringe Modifikation im Erythemverlauf: die indirekte Pigmentierung beeinflußt die Erythemwerte erst ab dem 4.Tag.
Somit liegt die Annahme sehr nahe, daß die unter II, 1) gefundenen Lichtschutzwerte eher auf unvermeidlicher Meßungenauigkeit und unterschiedlichen konstitutionellen Eigenheiten der Versuchspersonen beruhen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Cyclamatlösungen gegenüber UV-B weder eine (signifikante) Lichtschutzwirkung haben noch eine erhöhte Lichtempfindlichkeit bewirken.

3) BESTIMMUNG DER ERYTHEMREAKTION BEI UV-A - BESTRAHLUNG

Methodik:

Vorbehandlung und Meßort wie unter 2). Bestrahlung jedoch jetzt mit der durch WG 3 gefilterten Kromayerlampe. Die Erythemreaktion wurde nach 7 Stunden mit dem oben (S.6) genannten Hautfarbenmeßgerät gemessen. Berücksichtigung der Schichtdicke durch 1-, 2- und 3mal behandelte Meßfelder.

Es wurden 3 Versuchsreihen durchgeführt:

a) Bestrahlung mit WG 3, 3 mm, 1o Minuten,
   Zahl der VP: 1o.
b) Bestrahlung mit WG 3, 2 mm, 1o Minuten,
   Zahl der VP: 1o.
c) Bestrahlung mit WG 3, 3 mm, 25 Minuten,
   VP: 1o.

Die Versuchsergebnisse sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt:

Lösungen	Anw.-zahl	Reflexionsdifferenz in % (Barytweiß ≙ 100 %)
a) WG 3 , 3mm , 10Min. (VP=10)		
unbehand. Kontrolle	–	1,4
Na-Cyclamat 1%ig	1	1,1 –
	2	1,2 –
	3	1,7 +
Na-Cyclamat 10%ig	1	1,2 –
	2	1,3 –
	3	1,4 ±
b) WG 3 , 2mm , 10Min. (VP=10)		
unbehand. Kontrolle	–	1,1
Na-Cyclamat 1%ig	1	0,8 –
	2	1,0 –
	3	0,9 –
Na-Cyclamat 10%ig	1	0,9 –
	2	0,4 –
	3	0,6 –
c) WG 3 , 3mm , 25Min. (VP=10)		
unbehand. Kontrolle	–	3,0
Na-Cyclamat 1%ig	1	3,0 ±
	2	3,7 +
	3	3,3 +
Na-Cyclamat 10%ig	1	2,7 –
	2	3,3 +
	3	2,8 –

Tab. 3: Reflexionsdifferenz zur Hautausgangsfarbe nach Vorbehandlung mit den verschiedenen Cyclamatlösungen und Bestrahlung der Haut mit UV-A.

Ergebnis:

Die Tabelle läßt zum Teil eine geringe Lichtschutzwirkung und zum anderen Teil eine leicht verstärkte Erythemreaktion erkennen; die Unterschiede liegen lediglich in der 1. Dezimalen. Bei erhöht eingestrahlter Dosis durch Änderung

der Filterdicke (b) oder durch Verlängerung der Bestrahlung (c) kommt es unabhängig von der Vorbehandlung wahllos zu einer minimalen Verstärkung oder Abschwächung der Erythemreaktion und nicht zu einer massiven Verstärkung der Erythemreaktion (Sonnenbrand) bei allen Versuchspersonen sowie anschließender Hyperpigmentation, wie dies bei phototoxischen Reaktionen zu erwarten wäre (vgl. dazu BAER [3]; McGRAE und PERRY [32]).

Die Fluoreszenz, die bei Erythem und Hyperpigmentierung gegenüber der normalen Haut verstärkt ist (FRIEDRICH und FUCHS [17]), wurde bei den mit UV-A bestrahlten Feldern nach 6 Wochen bei einigen Versuchspersonen mit der Kromayerlampe und aufgestecktem Wood-Filter geprüft; auch hier war das Ergebnis negativ.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, daß Cyclamat nach lokaler Anwendung in keinem Fall phototoxisch wirkt.

4) PHOTOPATCH - TEST

Ein bei der Hälfte der Versuchspersonen durchgeführter belichteter Läppchentest (BURCKHARDT [11]) (Photopatch-Test), wie er bei Verdacht auf photoallergische Reaktionen gemacht wird (so auch von KOBORI und ARAKI [26] S. 214), fiel stets negativ aus. Das bedeutet: Bei den getesteten Versuchspersonen war keine mit einer Photoallergie darunter.
Das ist ein Anzeichen dafür, daß eine Photoallergie auf Cyclamat wohl nur selten auftritt.

III. PHOTOTEST VOR UND NACH ORALER GABE VON CYCLAMAT

In den letzten Versuchsreihen soll geprüft werden, ob sich die Lichtempfindlichkeit von Versuchspersonen bei Einnahme von Cyclamat ändert. Dazu wurden die Versuchspersonen mit UV-B und UV-A vor und nach Einnahme von Cyclamat bestrahlt und dann die entsprechenden Testfelder miteinander verglichen.
Der Versuch dauerte insgesamt 6 Tage:
Am 1. Tag Bestrahlung der Versuchspersonen (siehe später a) und b)); Ablesen nach 24 Stunden.

Am 2.,3. und 4. Tag Einnahme von je 3,5 g Cyclamat.
Am 5. Tag Bestrahlung wie am ersten Tag; Ablesen nach 24 Stunden.

a) Ermittlung der Erythemschwelle:

Methodik:

Bestrahlung eines Testfelds (3 x 7 cm) auf dem Rücken mit der Ultra-Vitalux-Lampe (UV-B) unter Verwendung der Wucherpfennig'schen Sektorentreppe.
Bestrahlungsdauer: 4 Minuten (senkrechter Lichteinfall, 3o cm Abstand). Ablesen der Erythemschwelle nach 24 Stunden.

b) Bestimmung der Erythemreaktion im UV-A:

Methodik:

Bestrahlung eines runden Testfelds am Oberschenkel (d = 4,6 cm) mit der durch WG 3, 3 mm, gefilterten Kromayerlampe unter direktem und drucklosem Aufsetzen auf die Haut.
Bestrahlungsdauer: 2o Minuten.
Messen der Erythemreaktion nach 24 Stunden mit dem oben (S.6) beschriebenen Hautfarbenmeßgerät.

In einer ersten Versuchsreihe wurden 14 Versuchspersonen auf oben beschriebene Weise getestet.
Das Ergebnis war ziemlich uneinheitlich:
Die Erythemschwelle war bei allen Versuchspersonen nach Einnahme von Cyclamat um einen nicht beachtenswerten Betrag (ca 3 %) herabgesetzt.
Im UV-A dagegen war die Erythemreaktion bei 9 Versuchspersonen nach der Einnahme von Cyclamat gleich, bei den restlichen 5 jedoch erheblich stärker. Nach Anamnese und Befund der Krankengeschichte hatten zwei der fünf Versuchspersonen eine stark vergrößerte Leber, zwei vor Jahren eine infektiöse Hepatitis; bei der letzten Versuchsperson konnte nichts derartiges in Erfahrung gebracht werden.

Deshalb werden die mittleren Erythemschwellenwerte und die

mittlere Reflexionsdifferenz in den folgenden Tabellen zunächst für alle (14) Versuchspersonen und anschließend getrennt (9 schwächer und 5 stärker reagierende Versuchspersonen) aufgeführt:

a)

Zahl der VP	Mittlerer Erythemschwellenwert in % vor Einn.	nach Einn.	Differenz in %	
14	54,7	51,6	- 3,1	
9	59,6	56,6	- 3,o	Unterschied: o,4
5	45,8	42,4	- 3,4	

Tab.4: Mittlere Erythemschwellenwerte vor und nach Einnahme von Cyclamat

Ergebnis: Die Erythemschwelle veränderte sich nach Einnahme von Cyclamat nur gering. Auch die Aufteilung (in 9 und 5 VP) ergab nichts anderes.

b)

Zahl der VP	Mittlere Reflexionsdifferenz in % vor Einn.	nach Einn.	Differenz in %	
14	4,8	5,7	+ o,9	
9	5,2	5,o	- o,2	Unterschied: 3,o (!)
5	4,2	7,o	+ 2,8	

Tab.5: Erythemreaktion bei UV-A-Bestrahlung vor und nach Einnahme von Cyclamat

Ergebnis: Die Erythemreaktion war im Durchschnitt für alle (14) Versuchspersonen nur gering verstärkt. Nach der Aufteilung in Gruppen von 9 und 5 VP wird zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied in der Re-

flexionsdifferenz von 3 % sichtbar (- o,2 einerseits, + 2,8 andererseits).

Die Annahme lag nahe, daß die verstärkten Lichtreaktionen eventuell auf gestörte Leberfunktionen zurückzuführen sind. Zur Überprüfung dieser Vermutung war es deshalb nötig, in Versuchsreihen lebergesunden Versuchspersonen solche mit gestörten Leberfunktionen gegenüberzustellen.
Als Unterscheidungsmerkmal zur Auswahl der Versuchspersonen wurden die Transaminasenwerte der Versuchspersonen herangezogen; aus folgendem Grund: Da die Leber eine der wichtigsten Stätten der Enzymbildung ist, kann man die quantitative Bestimmung von Fermentaktivitäten im Blut (Serum) zur Leberdiagnostik heranziehen. Durch Schädigung von Leberzellen erfolgt ein vermehrter Austritt ihrer Enzyme - Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) - und damit ein Anstieg dieser Enzymaktivitäten im Blutserum, der dann bestimmt werden kann (REISERT [35]).
Deshalb wurden für die nächste Versuchsreihe (c) Patienten mit Transaminasen im Bereich der Norm (Gruppe A) und Patienten mit erhöhten Transaminasen (Gruppe B) ausgewählt. Die Transaminasenwerte bei Gruppe B betrugen für SGOT im Mittel 2o,7 I.E. bei einem Streubereich von 14,1 - 36,5 I.E., für SGPT im Mittel 19,9 mit einer Schwankungsbreite von 12,1 - 41,9 I.E.
Es lag im Bereich des Möglichen, daß die geschädigte Leber Cyclamat zurückhielt oder ein Stoffwechselprodukt des Cyclamats nicht abbauen konnte, das eventuell als Photosensitizer agierte. Um zu prüfen, ob eine solche evtl. phototoxische Substanz existiert, wurde eine parallel zu III a) und III b) laufende Versuchsreihe (c) erforderlich.

c) Spektralphotometrische Untersuchungen von Urin, Blutplasma und Inhalt von Epidermisblasen.

Methodik:

Bei den Versuchspersonen wurden die oben (S.2o/21) beschriebenen Versuche gemacht (III a: Bestimmung der Erythemschwelle; III b: Bestimmung der Erythemreaktion im UV-A).

Am 1. und 5. Tag der Versuche wurden zusätzlich bei einigen Versuchspersonen Nüchternurin, Blutplasma und Epidermisblasen-Inhalt (der nach Methode KIISTALA [24] gewonnen wurde) im monochromatischen Licht zwischen λ 3oo und 6oo nm untersucht.
Anzahl der Versuchspersonen: Behandlung von 11 VP mit normalen Transaminasen (Gruppe A) und 13 VP mit erhöhten Transaminasen (Gruppe B) nach III a und III b;
bei 7 davon (3 aus Gruppe A, 4 aus Gruppe B) zusätzlich Vornahme von spektralphotometrischen Untersuchungen.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

a)

	Zahl der VP	Mittlerer Erythemschwellenwert in %		Diff. in %	
		vor Einn.	nach Einn.		
Gruppe A	11	57,7	57,5	-o,2	
					Unterschied: 5,o
Gruppe B	13	58,o	52,8	-5,2	

Tab.6: Mittlere Erythemschwellenwerte vor und nach Einnahme von Cyclamat

Ergebnis:

Die Erythemschwelle änderte sich bei Gruppe A nach Einnahme nicht. Bei Gruppe B erscheint sie etwas erniedrigt.
Der Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B (5,o) ist jedoch angesichts der unvermeidlichen Ableseungenauigkeiten bei der Bestimmung der Erythemschwelle zu gering, um signifikant zu sein. Festzuhalten ist: Gruppe A und Gruppe B reagieren vor und nach Einnahme von Cyclamat auf UV-B-Bestrahlung (fast) gleich.

b)

	Zahl der VP	Mittlere Reflexionsdifferenz in %		Diff. in %
		vor Einn.	nach Einn.	
Gruppe A	11	5,o	4,8	-o,2
Gruppe B	13	4,6	6,3	+1,7

Unterschied: 1,9

Tab. 7: Erythemreaktion bei UV-A-Bestrahlung vor und nach Einnahme von Cyclamat

Ergebnis:

Es fand sich eine annähernd gleich starke Erythemreaktion im UV-A vor Einnahme bei beiden Gruppen. Nach der Einnahme blieb bei Gruppe A die Reaktion so gut wie gleich, bei Gruppe B wurde die Reflexionsdifferenz um 1,7 % größer (4,6 gegenüber 6,3). Diese Differenz ist im Vergleich zum obigen(S.22, b)) gemachten Versuch (4,2 gegenüber 7,o, also eine Differenz von 2,8) um 4o % geringer. Deshalb ist anzunehmen, daß die verstärkte Lichtreaktion bei den 5 Versuchspersonen im obigen Versuch (S. 22 b)) nicht auf Lebererkrankungen zurückzuführen ist, sondern ein Zufall war.

Vergleicht man Gruppe A und Gruppe B nach der Einnahme, beträgt der Unterschied zwischen den Gruppen 1,9 %, im obigen Versuch betrug er dagegen 3 %.

Ein statistischer Vergleich (t-Test) der Versuchsergebnisse ergab, daß die unterschiediche Erythemreaktion zwischen Gruppe A und Gruppe B (1,9) im UV-A nicht signifikant ist (t = o,998).

Die geringe Erhöhung der Differenz entstand allein durch 4 Versuchspersonen der Gruppe B, die stärker reagierten, jedoch nicht so stark und nicht derartig, daß man von einer Photoallergie sprechen könnte; denn auch bei diesen 4 Personen traten nur verstärkte Erytheme auf; es bildeten sich weder Papeln noch Bläschen.

Zu erwähnen ist noch, daß sich unter den Versuchspersonen

der Gruppe B auch ein Patient mit einer Porphyrie befand. Dieser Patient zeigte zwar - wie zu erwarten war - nach der Bestrahlung jeweils eine starke Erythemreaktion; diese verstärkte sich jedoch nach Einnahme von Cyclamat nur geringfügig.

Zu a) und b): Aus den Ergebnissen von a) und b) ist zu schließen, daß Cyclamat auch bei Einnahme keine phototoxischen Hauterscheinungen bewirkt. Die von KOBORI und ARAKI [26] und LAMBERG [27] beschriebenen Lichtreaktionen können also nur photoallergischer Natur sein. Derartige Photoallergien traten bei unseren Versuchspersonen nicht auf.
Die Vermutung, daß Patienten mit gestörten Leberfunktionen phototoxisch oder photoallergisch reagieren könnten, bestätigte sich nicht.

c) Die spektralphotometrischen Untersuchungen ergaben folgendes:

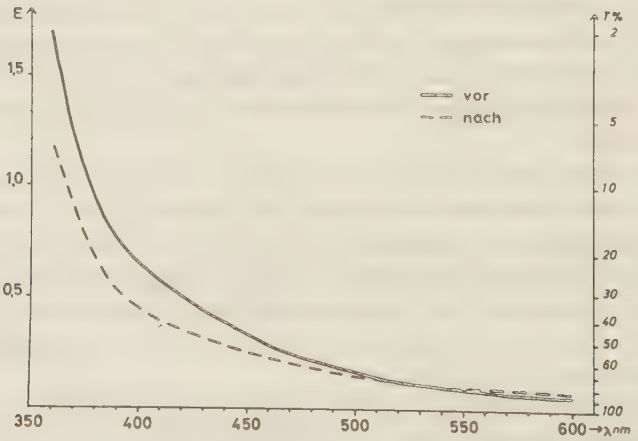

Abb.5: Absorptionskurven von Nüchternurin vor und nach Einnahme von Cyclamat bei einer lebergesunden Versuchsperson (Gruppe A)

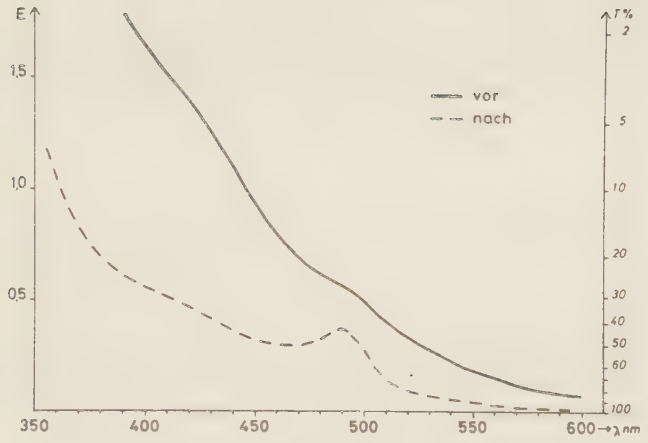

Abb.6: Absorptionskurven von Nüchternurin vor und nach Einnahme von Cyclamat bei einer lebergeschädigten Versuchsperson (Gruppe B)

Ergebnis zu Abb. 5 und 6:

Die Absorptionskurven waren in beiden Fällen vor Einnahme steiler, d.h. der Urin absorbierte stärker als nach der Einnahme. Wie aus Abb.6 zu ersehen ist, absorbiert eine (nicht genau zu bestimmende) Substanz zwischen 47o und 51o nm.

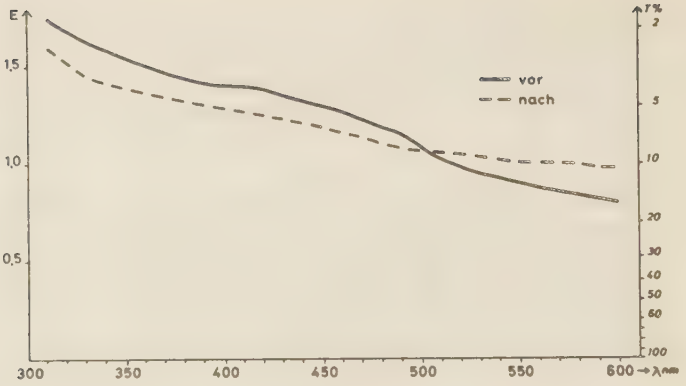

Abb.7: Absorptionskurven von Blutplasma vor und nach Einnahme von Cyclamat bei einer lebergesunden Versuchsperson (Gruppe A)

Ergebnis: Die Durchlässigkeit des Plasmas war vor wie nach der Einnahme annähernd gleich.

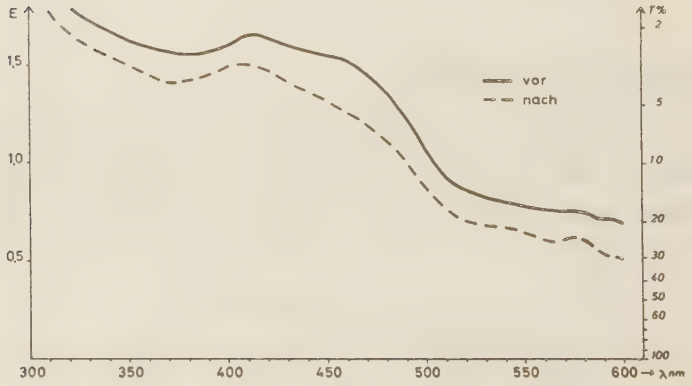

Abb.8: Absorptionskurven von Blutplasma vor und nach Einnahme von Cyclamat bei einer lebergeschädigten Versuchsperson (Gruppe B)

Ergebnis:
Die Durchlässigkeit des Plasmas schwankte im gemessenen Bereich (3oo - 6oo nm) bei der Versuchsperson aus Gruppe B erheblicher als bei der aus Gruppe A. Ein Absorptionsmaximum ist vor und nach der Einnahme bei 41o nm festzustellen, das evtl. durch geringe Porphyrinmengen verursacht ist. Die Versuchsperson hatte früher eine schwere Hepatitis durchgemacht.

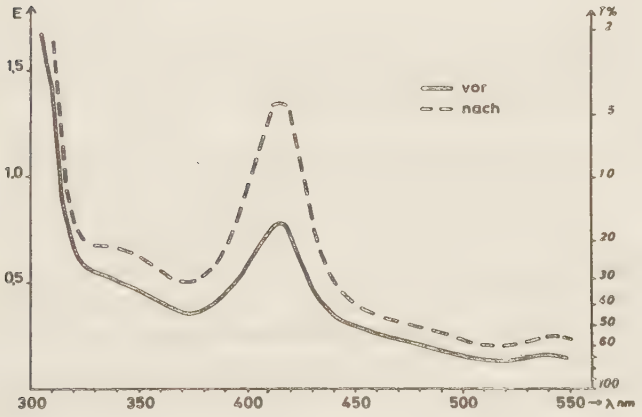

Abb. 9: Absorptionskurven von Epidermisblasen-Inhalt vor und nach Einnahme von Cyclamat bei einer lebergesunden Versuchsperson (Gruppe A)

Ergebnis:

Absorptionsmaxima liegen vor und nach Einnahme bei 415 nm; das Absorptionsmaximum nach Einnahme ist jedoch wesentlich stärker. Außerdem zeichnen sich bei der Kurve nach Einnahme bei 34o und 54o nm kleine Schwankungen ab, die wiederum unwesentlich sind.

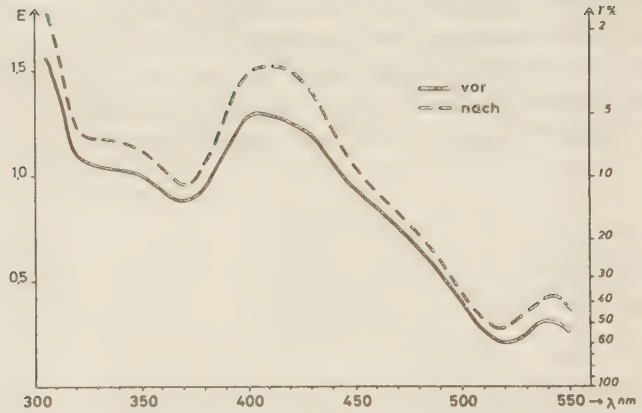

Abb. 1o: Absorptionskurven von Epidermisblasen-Inhalt vor und nach Einnahme von Cyclamat bei einer lebergeschädigten Versuchsperson (Gruppe B)

Ergebnis:
Die Kurve ähnelt sehr der Abb.9. Hier liegen die Absorptionsmaxima fast wie beim Lebergesunden bei 4o5 - 41o nm; sie sind jedoch nicht ganz so stark ausgeprägt. Weitere (unwesentliche) Maxima finden sich - wie bei Abb.9 - bei 34o und 54o nm.

Insgesamt ist festzustellen, daß zwischen Lebergesunden und Lebergeschädigten auch bezüglich Urin, Blutplasma und Blaseninhalt kein signifikanter Unterschied besteht.
Daraus kann geschlossen werden, daß auch bei Lebergeschädigten kein Stoffwechselprodukt des Cyclamats vorhanden ist, das phototoxisch oder photoallergisch wirkt.

D. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurde Natriumcyclamat auf eine eventuelle phototoxische Wirkung geprüft. Dies geschah mit Hilfe von Messungen im Spektralphotometer und Bestrahlungsversuchen an der menschlichen Haut.

Dabei ergab sich:

1) Natriumcyclamt absorbierte nicht - wie für eine phototoxische Substanz zu erwarten wäre - im UV-A, sondern hauptsächlich im UV-C.
Durch Bestrahlung mit dem UV-A- und UV-B - Spektrum einer Xenonlampe trat keine photochemische Reaktion ein, d.h. es entstand durch Zuführung von Licht keine phototoxisch wirksame (Folge-) Substanz.

2) Im UV-B war die Erythemreaktion

   a) nach lokaler Anwendung
      aa) in geringster Abhängigkeit von wiederholter Anwendung schwächer,
      ab) bei Überprüfung des Erythemverlaufs gleich.

   b) nach oraler Gabe gleich, auch bei Patienten mit gestörter Leberfunktion.

3) Bei Bestrahlung mit UV-A war

   a) nach lokaler Anwendung bei höherer Dosis im Vergleich zur niedrigeren Dosis keine phototoxische Reaktion nachweisbar.

   b) nach Einnahme die Erythemreaktion bei lebergeschädigten Patienten geringfügig, jedoch nicht signifikant verstärkt. Auch beim Vergleich von Lebergesunden und Lebergeschädigten zeichnete sich kein signifikanter Unterschied beim Phototest nach Einnahme von Natriumcyclamat ab.

4) Der Photopatch-Test war negativ.

5) Spektralphotometrische Untersuchungen von Urin, Blutplasma und Epidermisblasen-Inhalt von Lebergesunden sowie Leber-

kranken ließen keine phototoxischen (Folge-)Substanzen in den genannten Körperflüssigkeiten nach oraler Gabe von Natriumcyclamat erkennen.

Die von KOBORI/ARAKI und LAMBERG beobachteten Photoreaktionen auf Cyclamat sind demnach offenbar nicht phototoxischer, sondern nur photoallergischer Natur.

E. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) AUDRIETH,L.F. und SVEDA,M.:

J.Org.Chem. 9,89 (1944).

2) BACHEM,A.:

Time factors of erythema and pigmentation, produced by ultraviolet rays of different wavelengths. J.invest. Derm. 25, 215-218 (1955).

3) BAER,R.L.:

Klinische und immunologische Untersuchungen über Lichtallergie. Hautarzt 19, 86 (1968).

4) BODE,H.G.:

Zur Analyse der menschlichen Hautfarbe. Strahlenther. 43, 565-576 (1932).

5) BODE,H.G.:

Über spektralphotometrische Untersuchungen an menschlicher Haut unter besonderer Berücksichtigung der Erythem- und Pigmentierungsmessung. Strahlenther. 51, 81-118(1934).

6) BÜCKER,H. und ILLIG,L.:

Messungen über die Wellenlängenabhängigkeit und Empfindlichkeit der UV-Photo-Urticaria. Atti 2.Congr.Internaz. Fotobiol., Torino 1957, S.281.

7) BÜTTNER,K.:

Über die Wärmestrahlung und die Reflexionseigenschaften der menschlichen Haut. Strahlenther. 58, 345-360 (1937).

8) BÜTTNER,K.:

Erythembildung durch Sonnen- und Himmelsstrahlung. Strahlenther. 61, 610-615 (1938).

9) BUNGARD,G:

Die Süßstoffe; in:Der Deutsche Apotheker,
a) Heft 4, 1967
b) Heft 9, 1967
c) Heft 4, 1968
d) Heft 8, 1968

10) BURCKHARDT,W.:

Photoallergy, a new kind of physical-chemical hypersensitivity. Inter. Arch.Allergy Applied Immunol., 1.suppl. 9, 1951.

11) BURCKHARDT,W.:

Die Modifikation der Epicutanproben. Dermatologica 136, 215-218 (1968).

12) COBLENTZ,W.W.:

Vergleichende Untersuchungen über die Erythemwirksamkeit und die radiometrisch sich ergebende UV-Intensität bei verschiedenen Lichtquellen als Grundlage für die Festsetzung einer Meßeinheit. Strahlenther. 5o, 179-19o(1934).

13) DEUTSCHE APOTHEKERZEITUNG

1o8,2o56 (1968), (Bericht).

14) FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS COMMITTEE (USA), 2.Bericht über Cyclamate, Juni 1967.

15) FOWLKS,W.L.:

The mechanism of the photodynamic effect. J.invest.Derm. 32, 233-247 (1959).

16) FRANK,L.; RAPP,Y. und BERGMAN,L.V.:

An instrument for the objective measurement of erythema. J.invest.Derm. 38, 21-24 (1962).

17) FRIEDRICH,W. und FUCHS,G.:

Erythem und Luminiszenz der menschlichen Haut. Strahlenther. 74, 221-227 (1944).

18) HAUSSER,K.W.:

Einfluß der Wellenlänge in der Strahlenbiologie. Strahlenther. 28, 25-44 (1928).

19) HAUSSER,K.W. und VAHLE,W.:

a) Die Abhängigkeit des Lichterythems und der Pigmentbildung von der Schwingungszahl (Wellenlänge) der erregenden Strahlung. Strahlenther. 13, 41-71 (1921).

b) Sonnenbrand und Sonnenbräune. Strahlenther. 28, 25 - 44 (1928).

2o) HEGEMANN,F.:

Über die Umstimmung der Haut im Verlauf von Infektionskrankheiten. Strahlenther. 79, 59-71 (1949).

HEGEMANN,G.:

Beziehungen einer örtlichen Probeentzündung der Haut zum Gesamtorganismus. Arch.Klin.Chir. 262, 4o (1949).

21) HENSCHKE,U. und SCHULZE,R.:

Untersuchungen zum Problem der UV-Dosimetrie. II.Mitt.: Methodik von Erythem- und Pigmentversuchen. Strahlenther. 63, 236-255 (1938).

22) IPPEN,H.:

Lichtbeeinflußte Arzneimittel-Nebenwirkungen an der Haut. Dt.med.Wschr. 87, 48o - 488 u. 544-548 (1962).

23) JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES,

11. Bericht. FAO Nutrition Meetings Report Series Nr.44, Genf 1968.

24) KIISTALA,U.:

Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis. J.invest.Derm. 48, 283-284 (1967).

25) KIMMIG,J. und WISKEMANN,A.:

Lichtbiologie und Lichttherapie, in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. V/2 (Ergänzungswerk): Strahlentherapie von Hautkrankheiten; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959.

26) KOBORI,T. und ARAKI,H.:

Photoallergy in Dermatology. J.Asthma Research 3, 213 - 215 (1966).

27) LAMBERG, S.I.:

A New Photosensitizer - The Artificial Sweetener Cyclamate. J.Am.Med.Ass. 2o1, 747-75o (1967).

28) LANGEN,D.:

Experimentelle Studien über die Erythembildung der Sonnen- und Himmelsstrahlung. Strahlenther. 63, 142-17o (1938).

29) LEAHY,J.S.; WAKEFIELD,M.; TAYLOR,T.:

Fd.Cosmet.Toxicol. 5, 447 (1967).

3o) LIPROSS,O.:

Die Anwendung physikalisch-therapeutischer Behandlungsverfahren im Blickfeld der Gewebsthermometrie. Ergebnisse der physikalisch-diätetischen Therapie, Bd.4,S.294. Dresden und Leipzig 1951.

31) LUBOLDT,W.:

Der Ablauf der Hauttemperatur beim Quarzdampflampenerythem. Arch.phys.Ther. 2, 232-251 (195o).

32) McGRAE, S.D. und PERRY, H.O.:

Relationship of photodynamic action to phototoxivity. Arch.Derm.Syph. (Chic.) 87, 252-257 (1963).

33) MEYER,A.E.H. und SEITZ,E.O.:

Ultraviolette Strahlen, 2.Aufl. Berlin 1949.

34) MÜNCHENER SYMPOSION

der Deutschen Gesellschaft für Ernährung über kalorienarme und kalorienfreie Lebensmittel, 23./24.1o.1969.
a) Bericht in: Selecta, Das Wochenmagazin des Arztes, 1969, 3595 - 3598 (Heft 45).
b) Bericht in: Referomed (Hrsg.Bayer-Leverkusen) 1969, Nr. 39.

35) REISERT,P.M.:
Der Stoffwechsel; in: Heilmeyer, L.(Hrsg.): Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, 11. Aufl. S.51o, 513.

36) RICHARDS,R.K.; TAYLOR,J.D.; O'BRIEN,J.L.; DUESCHER,H.O.:
J.Am.Pharm.Assn., Scientific Ed. 4o,1 (1951).

37) ROTTIER,P.B.:
Ultraviolet radiation and skin: some facts and some problems; in: Proc.of the I.Internat.Photobiol.Congress, Amsterdam, 1954, S.192.

38) SAIDMAN,J.:
Un nouveau procédé de recherche de la sensibilité cutanée des malades. Le test sensiométrique automatique. Ann.Inst.Actinol.(Paris) 2, 1o8 (1928).

39) SAIDMAN,J.:
Die Schwankungen der Hautempfindlichkeit und ihre Bedeutung für die praktische Lichttherapie. Strahlenther. 45, 86 - 96 (1932).

4o) SCHNEIDER,W.:
Prophylaxe und Rezidivverhütung von Dermatosen einschließlich Lichtdermatosen mit besonderer Berücksichtigung der dermatologischen Praxis. Medizinische 6, 221 - 23o (1958).

41) SCHNEIDER,W. und DIEZEL,P.:
Allgemeinwirkungen des Lichts auf den Organismus. Dtsch.med.Wschr. 1946 I, 315 -319.

42) SCHOENBERGER,J.A.; RIX,D.M.; SAKAMOTO,A. u.a.:
Am.J.Med.Sciences 225, 551 (1953).

43) SCHÖNICKE,E.A.:
Welche Funktionen des Organismus werden durch die UV-Erythemschwelle erfaßt? Strahlenther. 89,469-48o (1952).

44) SEITZ,E.O.:
Ultraviolettstrahler und ihre biologische Bewertung. Strahlenther. 55, 598 - 613 (1936).

45) STÜTTGEN,G. und IPPEN,H.:

Allergie und Haut, Leipzig 1969.

46) STUTTGARTER ZEITUNG

v. 22.1o.1969 (S.22); Nr. 244.
v. 23.1o.1969 (S.2o); Nr. 245.
v. 25.1o.1969 (S.24); Nr. 247.

47) SÜDWEST-PRESSE (Ulm)

vom 24.12.1969, S.1.

48) TAYLOR,J.D.; RICHARDS,R.K.; DAVIN,J.C.:

Proc.Soc.Exp.Biol.and Med. 78,53o (1951).

49) TRONNIER,H.:

Über den Erythemablauf an der menschlichen Haut und die unterschiedliche Erythem-Pigmentverteilung bei verschiedenen UV-Strahlern. Strahlenther.1o1, 641-646 (1956).

5o) TRONNIER,H.:

Über die UV-Reaktion der menschlichen Haut. I.Mitt.: Messung und Beurteilung des UV-Erythems. Zschr.Haut-Geschlkrkh. 21, 13-21 (1956).

51) TRONNIER,H.:

Zur Bedeutung der Hornschicht für die Lichtreaktion der menschlichen Haut. Strahlenther. 132, 128-134 (1967).

52) TRONNIER,H. und HOPPE-SEYLER,G.:

Zur kombinierten Anwendung physikalisch-chemischer und physikalischer Meßverfahren an der Haut. Aesthet.Med. 14, 254 - 268 (1965).

53) TRONNIER,H. und SCHNEIDER,W.:

Licht-Therapie; in: Grober und Stieve (Hrsg.): Handbuch der physikalischen Therapie, Bd. I, 1966.

54) WUCHERPFENNIG,V.:

Eine automatische Sektorentreppe zur genauen Bestimmung der Erythemschwelle des UV. Strahlenther. 48, 391 - 396. (1933).

55) WUCHERPFENNIG,V.:

Zur Messung und Bemessung des Ultraviolett. Klin.Wschr. 1942 I, 926.

56) ZÖLLNER,N. und SCHNELLE,K.:

Klinische Untersuchungen zur Frage der Toxizität langzeitiger Gaben von Cyclamat bei Patienten mit Leber-und Nierenkrankheiten. Arzneimittelforschung 17, 1568 (1967).

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 27.Dezember 1943 als Tochter des verstorbenen Zahnarztes Hermann Sailer und seiner Ehefrau Anna, geb. Ströser, in Ulm/Donau geboren.
Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums St.Hildegard in Ulm bestand ich im März 1963 die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1963 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen. Im April 1966 legte ich dort die zahnärztliche Vorprüfung und am 11.Dezember 1968 das zahnmedizinische Staatsexamen ab. Seit Februar 1969 bin ich Assistenzärztin an der Zahn-,Mund- und Kieferklinik Tübingen.